

HIPOPOTASEMIA ASOCIADA AL CONSUMO DE REGALIZ

HYPOPOTASEMIA ASSOCIATED WITH THE CONSUMPTION OF LIQUORICE

ERREGALIZ KONTSUMOAK ERAGINDAKO HIPOPOTASEMIA

Ana Moreno-Rodrigo, Alfonso Gutiérrez-Macías, Paula Arriola-Martínez, Nicanor García-Jiménez, Esperanza Montero-Aparicio, Felipe Miguel-de la Villa

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España UE.

Resumen

Presentamos dos casos hipopotasemia en los que se alcanzó el diagnóstico de pseudohiperaldosteronismo inducido por consumo excesivo de regaliz. Revisamos la fisiopatología y las principales complicaciones de este cuadro, subrayando la necesidad de incluirlo en el diagnóstico diferencial de la hipopotasemia y/o la hipertensión arterial. Las potenciales graves consecuencias y la sencillez de su tratamiento, interrumpiendo el consumo de regaliz y con suplementos de potasio, hacen recomendable que los clínicos estemos familiarizados con este efecto adverso poco habitual de productos alimentarios considerados como seguros.

Palabras clave: Regaliz, hipopotasemia, pseudohiperaldosteronismo.

Summary

We present two cases of hypokalemia, in which the diagnosis of liquorice-induced pseudohyperaldosteronism was made. We review the pathophysiology and the most serious complications of this syndrome, underscoring the need of considering it in the differential diagnosis of hypokalemia and high blood pressure. The potential severe consequences, and the easy therapy, discontinuing liquorice consumption and with potassium supplements, make us recommend that clinicians should be familiar with this uncommon adverse effect of food products considered as safe.

Key words: Liquorice, hypokalemia, pseudohyperaldosteronism.

LABURPENA

Bi hipopotasemia kasu aurkezten ditugu. Biei ala biei pseudohiperaldosteronismoa diagnostikatu zitzaien gehiegizko erregaliz kontsumoagatik. Koadro kliniko honen fisiopatologia eta arazo nagusiak berrikusi ditugu, eta beharrezkoa iruditu zaigu hipopotasemiaren eta/edo hipertentsio arterialaren diagnostiko diferentzian sartzea. Kontuan izanik ondorioak larriak eta tratamendua erraza izan daitekeela (erregaliza jateari utzi eta potasio gehigarriak hartzea), komeni zaigu klinikooi segurutzat hartzen diren elikagaien artean horren ezohikoa den efektu kaltegarri honen berri izatea.

Gako-hitzak: erregaliz, hipopotasemia, pseudohiperaldosteronismoa.

Correspondencia:

Dr. A. Gutiérrez-Macías

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Basurto

Avenida de Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Bizkaia. España UE.

Correo electrónico: alguna@teletel.es

Enviado: 21/11/07 Aceptado: 11/05/08

INTRODUCCIÓN

La ingesta de regaliz es una de las causas de hipermineralocorticismo no relacionado con la aldosterona. Aunque es una situación muy poco frecuente y requiere una alta sospecha clínica, no se debe olvidar esta causa en una situación de hipertensión e hipopotasemia persistentes, ya que pueden tener graves efectos clínicos si no se trata adecuadamente, suspendiendo la toma de regaliz y con suplementos de potasio. A continuación presentamos dos casos (recogidos en un periodo de 4 años) de pseudohiperaldosteronismo e hipopotasemia secundarios a ingesta excesiva de regaliz.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Mujer de 46 años ingresada por cuadro de astenia acompañado de disnea de esfuerzo y ortopnea de varios meses de evolución, con empeoramiento en los últimos días. Como antecedentes presentaba dislipemia, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, úlcera péptica y hernia de hiato en tratamiento con omeprazol, migrañas en tratamiento con propranolol, bromazepam, amitriptilina y analgésicos. En la anamnesis se recogía el consumo de aproximadamente 90 gr/día de pastillas de regaliz (1.674 mg de ácido glicirricico). En la exploración a su ingreso presenta una tensión arterial de 160/80, con resto de exploración anodina. En los datos de laboratorio destacaban una marcada anemia microcítica (hemoglobina 6,6 gr/L, VCM 68 fl), potasio en plasma de 2,1 mmol/L, sodio de 143 mmol/L. Se observaron valores plasmáticos de actividad de renina plasmática en posición supina <0,2 ng/ml/h (valor normal 0,2-2,3 ng/ml/h) y de aldosterona de 44 pg/ml (normal 50-300 pg/ml). El resto de iones, la función renal y hepática fueron normales. La ferritina fue de 7 ng/ml y la detección de sangre oculta en heces fue negativa. La cortisolemia basal fue normal y se observó una supresión adecuada tras la administración de dexametasona. Los anticuerpos antitransglutaminasa IgA fueron negativos. La radiografía de tórax mostró cardiomegalia, redistribución vascular y un patrón intersticial en bases que desapareció tras tratamiento diurético. Se realizaron colonoscopia y tránsito intestinal, que fueron normales, gastroscopia, en la que se observaron una hernia de hiato, una úlcera duodenal cicatrizada y datos de gastritis crónica activa con detección de *Helicobacter pylori* positiva. En el ecocardiograma transtorácico se objetivó un ventrículo izquierdo no dilatado, con ligera hipertrofia, fracción de eyección conservada y datos de disfunción diastólica. Durante su ingreso se aconsejó a la paciente suspender la ingesta de regaliz y se procedió al tratamiento con transfusión de concentrados de hematies, sales ferrosas, furosemida, enalapril, suplementos de

potasio y tratamiento erradicador de *H. pylori* con omeprazol, amoxicilina y claritromicina. A su alta presentó normalización de cifras de tensión arterial y potasio.

Caso 2

Varón de 48 años ingresado por cuadro de astenia y debilidad intensa en miembros inferiores junto con pérdida de peso y anorexia, que se habían instaurado de forma progresiva en los últimos 2 años, empeorando en los meses previos. Presentaba antecedentes de tabaquismo (50 paquetes/año) y etilismo crónico (100 mg/día) y criterios clínicos de bronquitis crónica, destacando además abundante ingesta de regaliz, que no fue cuantificada. A su ingreso, en la exploración física se observa tensión arterial de 110/87, con hepatomegalia lisa de 3 cm, sin otros hallazgos de interés. En la analítica presenta kaliemia de 2,7 mmol/L, sodio de 129 mmol/L, pH 7,53, con el resto de iones y analítica normales. El cortisol en plasma basal fue normal, con niveles suprimidos tras dexametasona. La aldosterona en plasma estaba disminuida (<10 pg/ml). Durante su ingreso fue tratado con suplementos de potasio, mejorando la astenia y la debilidad, con normalización de las cifras de potasio. Fue dado de alta con suplementos orales de potasio.

DISCUSIÓN

Nos encontramos con dos casos clínicos con un cuadro totalmente inespecífico, consistente en astenia y debilidad, que además presentan causas suficientes para justificarlo (anemia e insuficiencia cardíaca en el caso 1 y etilismo crónico en el caso 2). Al encontrar hipertensión arterial junto con hipopotasemia debemos incluir en nuestro diagnóstico diferencial un estado de hipermineralocorticismo, ya que esta causa también puede provocar astenia y debilidad.

La ingesta excesiva de regaliz está descrita como una de las causas de pseudohiperaldosteronismo. Desde los años 50 se describe que el exceso de toma de regaliz puede provocar retención de sodio, hipertensión, hipopotasemia y supresión del eje renina-aldosterona (1-2). Stewart et al (3) describieron en los años 80 cómo este efecto se debía a la inhibición que provoca el ácido glicirricético (derivado del ácido glicirricínico, principal componente del regaliz) sobre la 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa (11- β HDS), enzima encargada de la transformación de cortisol a cortisona y viceversa. El subtipo 2 de esta enzima se encuentra principalmente en el tejido renal, en los túbulos distales y colectores (4) y es el encargado de convertir el cortisol en cortisona (5). El cortisol tiene un potente efecto mineralocorticoide debido a su alta afinidad por los receptores mineralocorticoideos (6), al contrario que su metabolito inactivo, la cortisona (7-8). Así, la inhibición o déficit de 11- β HDS tipo 2 expone al tejido renal a un

exceso de cortisol y por tanto de actividad mineralocorticoide, hecho que ocurre en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides congénito (déficit total o parcial de 11- β HDS) o adquirido, como sucede con la ingesta excesiva de regaliz (9).

En el estudio de hipermineralocorticismo se debe determinar inicialmente la actividad de renina plasmática y la aldosterona plasmática o urinaria, teniendo en cuenta que para realizar estas pruebas se deben retirar diuréticos e hipotensores con actividad sobre el eje renina-aldosterona y seguir una dieta normosódica (10). Tras objetivar niveles normales o bajos de renina y aldosterona, como en los casos presentados, el siguiente paso es descartar estados de hipercorticismo causantes del cuadro, midiendo cortisolemia y con la prueba de supresión con dexametasona. En los dos casos, los niveles de cortisol basal no estaban elevados y se suprimían de forma adecuada con dexametasona, con lo que se alcanzó diagnóstico de exceso aparente de mineralocorticoides, atribuido al consumo excesivo de regaliz. Además del regaliz, deben tenerse en cuenta otras sustancias con acciones biológicas similares, como la carbenoxolona (derivado del ácido glicirricínico, utilizado como antiulceroso en úlceras pépticas) y los flavonoides presentes en algunas frutas como la uva (11).

Para llegar al diagnóstico de hipermineralocorticismo no aldosterónico debido al regaliz es necesaria una alta sospecha clínica, pero es importante tenerlo en cuenta por sus potenciales efectos graves. Se han descrito casos de rabdomiólisis aguda hipopotasémica (12-14) y taquicardia ventricular inducida por hipopotasemia (15) debidos a una ingesta excesiva de regaliz.

Existe una amplia variabilidad interindividual en cuanto a la cantidad de ácido glicirricínico necesaria para provocar un efecto mineralocorticoide significativo. La mayor parte de los organismos que regulan la seguridad alimentaria, como la Food and Drug Administration o el Dutch Nutrition Council consideran como seguro el consumo de dosis inferiores a 200 mg/día; sin embargo se han descrito casos de toxicidad con dosis menores (16) y estudios sobre voluntarios sanos establecen que dosis superiores a 2 mg/kg son capaces de producir efectos apreciables sobre la tensión arterial, las cifras de potasio y de aldosterona (17).

El tratamiento consiste en suspender la ingesta de regaliz y administrar suplementos de potasio, como se hizo en ambos casos. Los suplementos de potasio deben mantenerse durante al menos dos semanas para conseguir niveles normales de kaliemia. Esto puede ser explicado por un amplio volumen de distribución del ácido glicirricético, una vida media biológica prolongada y la existencia de circulación enterohepática (18). Tras la interrupción del consumo de regaliz, la kaliemia y la hipertensión arterial se corrigen en pocos días, sin embargo la recuperación funcional completa del sistema renina-aldosterona puede retrasarse varios meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Card WJ, Mitchell W, Strong JA, Tayler NRW, Tompsett SL, Wilson JMG. Effects of liquorice and its derivatives on salt and water metabolism. *Lancet* 1953; 1: 663-8.
2. Borst JGG, ten Holt SP, de Vries LA, Molhuysen JA. Synergistic action of liquorice and cortisone in Addison's and Simmond's disease. *Lancet* 1953;1: 657-63.
3. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CHL, Edwards CRW. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821-4.
4. Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozowski ZS. Cloning and tissue distribution of the human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: R11-R17.
5. Whitworth JA, Stewart PM, Burt D, Alherden SM, Edwards CR. The kidney is the major site of cortisone production in man. *Clin Endocrinol Oxf* 1989; 31: 355-61.
6. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DANN: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-75.
7. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, et al. Localization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase – tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet* 1988; 2: 986-9.
8. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AL. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583-5.
9. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 88: 2384-92.
10. Fuertes A, Laso FJ. Hipertensión arterial secundaria. En: Laso FJ, Diagnóstico diferencial en medicina interna. 2ª ed. ElServier, 2006: 150-51.
11. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 687-96.
12. Farese RVJ, Biglieri EG, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 1991; 325: 1223-27.
13. Van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DMH, Ouwendijk RJT, Dees A. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med* 2005; 63: 146-8.
14. Berlango A, Jiménez L, Montero FJ, Muñoz JA, Torres J, Calderón de la Barca JM. Rabdomiólisis aguda y tetraparesia secundarias a hipocaliemia por ingesta de regaliz. *An Med Intern (Madrid)* 1995; 12: 33-35.
15. Ericsson W, Carlberg B, Hillörn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J Int Med* 1999; 245: 307-10.
16. Stormer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice – evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 303-12.
17. van Gelderen CM, Bijlsma JA, van Dokkum W, Savelkoul TGF. Glycyrrhizic acid: the assesment of a no effect level. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 434-9.
18. Walter BR, Edwards CR. Licorice – induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 359-77.